

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1939 — N° 9

Les Formes fébriles de la leucémie lymphoïde

Travail du Service de M^r le Professeur BENHAMOU

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 29 Mars 1939

PAR

BACQUÈRE Pierre-Henri

Ex-Interne des Hôpitaux

né le 2 Août 1910 à Constantine

MEMBRES DU JURY :

MM. BENHAMOU, Professeur d'Hygiène, d'Hydrologie et Climatologie à la Faculté	Président
LAFFONT, Professeur de Clinique obstétricale et puériculture du 1 ^{er} âge	Juges
MONTPELLIER, Professeur d'Anatomie pathologique..	
LACROIX, Agrégé (médecine)	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549019_0053

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1939 — N° 9

Les Formes fébriles de la leucémie lymphoïde

Travail du Service de M^r le Professeur BENHAMOU

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 29 Mars 1939

PAR

BACQUÈRE Pierre-Henri

Ex-Interne des Hôpitaux

né le 2 Août 1910 à Constantine

MEMBRES DU JURY :

MM. BENHAMOU, Professeur d'Hygiène, d'Hydrologie et Climatologie à la Faculté	Président
LAFFONT, Professeur de Clinique obstétricale et puériculture du 1 ^{er} âge	Juges
MONTPELLIER, Professeur d'Anatomie pathologique ..	
LACROIX, Agrégé (médecine)	

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN.....	MM. LEBLANC (*, **, I. ☼).
DOYEN HONORAIRE.....	HERAIL (*, I. ☼).
ASSESEUR.....	COSTANTINI (O. *, **, I. ☉).

PROFESSEURS

Clinique médicale.....	MM. AUBRY (O. *, **, I. ☼).
Clinique gynécologique	CABANES (*, **, I. ☼).
Clinique chirurgicale.....	COSTANTINI (O. *, **, I. ☼).
Botanique et matière médicale.....	FOURMENT (I. ☼, ☉, O. ☼).
Clinique médicale et hygiène infantile.	GILLOT (I. ☼).
Médecine légale	GIRAUD (O. *, **, I. ☼).
Clinique obstétricale et puériculture du 1 ^{er} Age	LAFFONT (O. *, **, I. ☼).
Anatomie.....	LEBLANC (*, **, I. ☼).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (O. *, **, A. ☼).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LOMBARD (*, **, I. ☼).
Chimie biologique et médicale.....	GIBERTON (A. ☉).
Pharmacie	MUSSO (*, I. ☼).
Bactériologie.....	PINOY (*, I. ☼).
Clinique psychiatrique.....	POROT (I. ☉).
Physique médicale	PORTES (*, **, I. ☼).
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ☉).
Clinique des maladies des pays chauds. des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD *, **, I. ☉).
Parasitologie et zoologie médicale.....	SENEVET (*, I. ☼).
Physiologie	TOURNADE (O. *, **, I. ☼).
Hygiène, hydrologie et climatologie.....	BENHAMOU (*, **, A. ☉).
Histologie et Embryologie.....	BENOIT A. ☼).
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	WUNSCHENDORFF (I. ☼).
Clinique ophtalmologique	TOULANT (*, **, A. ☼).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (*, **, I. ☼). MM. HERAIL (*, I. ☼).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. HOUËL (*, **, I. ☼), agrégé pérennisé chargé enseignement élèves sages-femmes

RIBET (*, A. ☼), agrégé pérennisé (Anatomie).

CHARGÉ DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie..... M. H. ABOULKER (*, **, A. ☼).

AGRÉGÉS

Médecine	MM. LACROIX (A. ☼).
Histologie.....	N...
Chirurgie	SABADINI
	N...
Anatomie pathologique.....	MOGGI (*, A. ☼).
Chimie médicale	N...
Histoire naturelle pharmaceutique.....	ROQUES (A. ☉).
Physiologie	N....
Pharmacie.....	MONNET

AGRÉGÉS LIBRES

Physiologie.....	M M. BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. ☉).
	FERRARI (I. ☼).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse :

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Chevalier de la Légion d'honneur

Croix de guerre

*Sa vie restera toujours pour moi
l'exemple le plus sublime de courage et
d'amour filial.*

A MA MERE

A TOUS LES MIENS

*Il nous est particulièrement agréable,
en ce jour, d'adresser tous nos remer-
ciements*

à MONSIEUR LE DOCTEUR BENHAMOU

Professeur d'Hygiène à la Faculté

*Nous lui sommes particulièrement
reconnaissant de nous avoir permis de
réaliser ce modeste travail, conçu au
cours de notre stage d'interne dans son
service de l'Hôpital Mustapha.*

*C'est aux côtés de ce grand Maître
de la Médecine, que nous avons pu
constituer une grande partie de nos
connaissances cliniques.*

*Nous sommes particulièrement ho-
noré qu'il ait bien voulu accepter la
présidence de cette thèse et il nous sera
particulièrement agréable de recevoir
de lui le grade de Docteur en Médecine.*

A MÈS MAITRES ET JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LACROIX

Au cours de notre stage d'interne dans votre service, nous avons pu apprécier vos grandes qualités de clinicien.

C'est près de vous que nous avons appris à aimer la médecine.

Nous vous devons la plus grande partie de nos connaissances médicales. Vous resterez pour nous le plus cher et le plus vénéré de nos maîtres,

MONSIEUR LE DOCTEUR MONTPELLIER

Professeur d'Anatomie Pathologique

à la Faculté

Nous avons entrepris un travail important sur les « Sarcomes de la rate » et il nous aurait été particulièrement agréable de vous demander de juger une thèse plus riche en connaissances anatomo-pathologiques.

La nécessité d'obtenir immédiatement le grade de docteur en médecine nous a fait abandonner un tel projet.

Nous vous sommes très reconnaissant de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre juge.

MONSIEUR LE DOCTEUR LAFFONT

Professeur de Clinique Obstétricale

Bien que le sujet que nous traitions soit éloigné de l'obstétrique, il nous est particulièrement agréable que vous ayez accepté de siéger parmi les membres de notre jury de thèse.

La nécessité de soutenir cette thèse avant la fin du mois de mars nous contraindra d'amputer notre stage d'interne dans votre service et nous vous sommes particulièrement reconnaissant d'accepter notre départ prématuré.

Nous n'oublierons jamais l'atmosphère d'immense sympathie qui règne dans votre service et nous vous prions de croire, très cher maître, à notre admiration respectueuse.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES DES DIPLOMES

d'Hygiène,

de Médecine coloniale,

de Microbiologie.

*Qu'il nous soit permis d'adresser un
modeste et très respectueux hommage
à M. le docteur Sénevet, professeur de
parasitologie, dont nous n'avons cessé
d'admirer, au cours de nos études, l'es-
prit de parfaite loyauté et d'immuable
justice.*

À MES MAÎTRES DES HOPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERRARI

(Gynécologie)

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOMBARD

(Clinique chirurgicale infantile)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBRY

(Médecine générale)

MONSIEUR LE PROFESSEUR LACROIX

(Médecine générale)

MONSIEUR LE PROFESSEUR BENHAMOU

(Médecine générale)

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ABOULKER

(Oto-Rhino-Laryngologie)

MONSIEUR LE PROFESSEUR TOULANT

(Ophtalmologie)

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUBEYRE

(Phtisiologie)

A MONSIEUR LE DOCTEUR VERGOZ

Chirurgien des Hôpitaux

Bien que notre formation ait été strictement médicale, nous avons tenu à accomplir un stage d'interne en chirurgie dans votre service de l'hôpital Parnet.

Nous retirons de votre enseignement de très précieuses connaissances chirurgicales,

A MES MAÎTRES ET CONFÉRENCIERS
D'INTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR BONAFOS

Chirurgien des Hôpitaux

d'Aïn-Témouchent.

C'est lui qui fut réellement notre premier maître, puisque nous lui devons notre succès à l'Internat des Hôpitaux (1934).

MESSIEURS LES DOCTEURS SANTUCCI, CHAUSSAT,
GARES, FANGEAUX, LAVALLEE, DANDALE.

AUX DOCTEURS CATTOIR ET GUEDJ
de Constantine

*dont nous avons pu apprécier l'im-
mense dévouement en des circonstances
pénibles.*

A MES GRANDS AMIS

LES DOCTEURS J. GRIMALDI, J.-P. CASANOVA,
A. BRINCAT, L. RUCKER, MAGNOL, MAR-
CHETTI, TUDURI, M. TORNER, SAURAT,
AMOROS, PARET, COR, FOURNIER, GAR-
NIER.

MM. Y. PRUNETTI, J. DE BONNECAZE, PULI-
CANI.

Introduction

Nous avons voulu montrer au cours de cet exposé qu'à côté de la grande leucémie lymphoïde classique dont les adénopathies multiples et l'absence de splénomégalie sont les caractéristiques essentielles, il existe une infinité d'aspects cliniques atypiques.

Sans doute, la rate peut être hypertrophiée et les adénopathies passer à l'arrière-plan de la symptomatologie, l'ensemble réalisant un aspect clinique très voisin de celui de la leucémie myéloïde.

Mais si l'évolution de la leucémie lymphoïde peut être considérée comme apyrétique en dépit de certaines poussées évolutives terminales, certaines leucémies lymphoïdes peuvent comprendre dans leur tableau clinique des poussées fébriles évolutives accessibles à la thérapeutique et aisément réductibles.

Au cours de ces poussées fébriles, le syndrome hématologique de leucémie lymphoïde s'étale au grand complet, mais quand la thérapeutique a fait son œuvre, la régression qui survient est telle que les stigmates sanguins de la leucémie peuvent devenir introuvables, et si le malade est vu dans l'intervalle de ces poussées fébriles le diagnostic peut se trouver très hésitant si on ne pense pas à pratiquer les ponctions d'organes.

La notion de ces poussées évolutives fébriles, entre-coupant la marche des leucémies lymphoïdes, complète la ressemblance clinique que peuvent affecter ces deux maladies du système hématopoiétique.

Au cours de ces poussées fébriles évolutives, on pourra voir entrer dans le tableau de la grande leucémie lymphoïde un malade ayant présenté jusqu'alors une forme aleucémique.

De ces notions, il ressort que la leucémie lymphoïde peut être considérée comme une véritable maladie à seuil, une poussée infectieuse suffisant quelquefois à transformer l'aspect clinique d'une lymphomatose jusque là confinée aux tissus hématopoiétiques en une leucémie lymphoïde typique.

Il n'est pas impossible qu'un seuil semblable existe entre la leucémie lymphoïde et la leucémie aiguë, et à l'occasion de poussées infectieuses graves survenant à la partie terminale de l'évolution d'une leucémie lymphoïde, il sera possible de saisir la transformation hématologique en une véritable leucémie aiguë.

Ainsi, la lymphomatose aleucémique, la leucémie lymphoïde typique et la leucémie aiguë apparaissent comme des clichés instantanés d'une hématologie en perpétuel remaniement. La transformation est possible d'une leucémie aleucémique en leucémie généralisée et cette leucémie elle-même peut virer vers la leucémie aiguë. Si le tableau de la leucémie aiguë dépasse toutes les ressources thérapeutiques, il sera possible au clinicien, sous l'influence d'un traitement bien conduit, ou de l'évolution spontanée de la ma-

ladie, de voir régresser une leucémie généralisée, et de constater sa transformation en lymphomatose aleucémique.

Ces épisodes fébriles intercurrents nous apparaissent dignes d'être tenus en grande considération puisqu'ils sont vraisemblablement à l'origine du déclenchement de l'état leucémique ou de son aggravation hématologique.

Aussi bien essaierons-nous de décrire une forme clinique nouvelle de leucémie lymphoïde sur laquelle les auteurs classiques n'ont pas encore suffisamment insisté : la forme fébrile de la leucémie lymphoïde.



Chapitre I

La Leucemie Lymphoïde classique

Rappelons d'abord les grands traits de la leucémie lymphoïde classique.

On désigne sous ce nom une hyperleucocytose excessive permanente et progressive avec hyperlymphocytose qui se traduit surtout par des adénopathies multiples et symétriques.

Cette maladie est connue depuis VIRCHOW et EHR-
LICH qui précisèrent les premiers les caractères cliniques et hématologiques de la maladie.

CONHEIM décrivit ensuite certains états cliniques ressemblant à la leucémie qu'il appela les pseudo-leucémies. TURCK proposa le terme de lymphomatose leucémique.

AUBERTIN, CLERC, ASCHOFF, P.-E. WEIL en fixèrent définitivement les caractéristiques cliniques, anatomo-pathologiques et thérapeutiques.

CLINIQUE. — Le début de la maladie est généralement très insidieux. Ce sont le plus souvent des sujets de plus de 50 ans qui sont atteints progressivement d'une asthénie marquée, d'une fatigabilité excessive, d'un amaigrissement progressif. En même temps s'installent une pâleur très prononcée, quelquefois un prurit tenace et de petites hémorragies affectant surtout le caractère d'épistaxis. Quelquefois; le malade accuse des douleurs articulaires ou osseuses. Rarement, des troubles digestifs d'ordre diarrhéique ouvrent la scène clinique.

Peu de temps après, se fait jour le premier symptôme essentiel de la maladie : *l'hypertrophie gan-*

glionnaire, le plus souvent cervicale. Cette hypertrophie ganglionnaire est le plus souvent mise sur le compte d'une affection oto-rhino-laryngologique latente ou d'une tuberculose ganglionnaire. Mais le ganglion malade n'a aucune tendance, contrairement à ce qu'on attendait, au ramollissement et à la fistulisation. Puis d'autres ganglions apparaissent dans les aires ganglionnaires symétriques. Dans des étapes suivantes, les ganglions sus-claviculaires et axillaires sont envahis par le processus leucémique et, progressivement, la physionomie clinique de la maladie se précise et se complète.

Quand l'aspect définitif de la leucémie lymphoïde est constitué, on a sous les yeux un triple syndrome clinique comprenant :

- une atteinte diffuse du système lymphoïde,
- un syndrome dermatologique particulier,
- un syndrome hématologique qui impose le diagnostic.

A) UNE ATTEINTE DIFFUSE DU SYSTEME LYMPHOÏDE.

Tout d'abord, l'attention est attirée par *l'atteinte diffuse du système lymphoïde*. Il existe des adénopathies périphériques qui affectent dans leur diffusion un ordre assez constant. Cervicales d'abord, ensuite sous-maxillaires et sus-claviculaires, elles envahissent tardivement les régions axillaires et inguinales. Elles sont quelquefois très volumineuses, donnant dans certains cas l'aspect du cou proconsulaire. Les ganglions leucémiques sont de consistance élastique, mobiles par rapport aux plans superficiels et indépendants des plans profonds. Ils ne sont jamais

entourés d'une gangue de périadénite et n'ont aucune tendance à la fistulisation.

Les *adénopathies profondes* ne sont pas exceptionnelles et doivent être recherchées. Les plus fréquentes sont les adénopathies médiastinales. Elles pourront quelquefois se traduire par des symptômes cliniques de tumeur du médiastin. Il sera exceptionnel d'observer le grand syndrome de compression médiastinale et l'œdème en pèlerine, la circulation veineuse collatérale thoracique, la toux coqueluchoïde, la dysphonie, la dysphagie et les crises de cornage seront rarement observées. Mais, en règle, elles seront le plus souvent diagnostiquées par une exploration radiologique systématique du médiastin antérieur et postérieur. Tous ces symptômes sont plutôt l'apanage de la lymphogranulomatose de HODGKIN. Les chaînes ganglionnaires rétro-crurales peuvent être le siège d'hypertrophies ganglionnaires aberrantes. L'envahissement du pédicule hépatique ou du pédicule mésentérique peut déclencher un syndrome clinique d'épanchement péritonéal mécanique. Tous les organes du système lymphoïde peuvent subir l'atteinte du processus leucémique. Il n'est pas rare que les amygdales palatines ou pharyngées participent à cette grande réaction du tissu lymphoïde. L'hypertrophie thyroïdienne, difficile à différencier, même par les procédés radiologiques, des adénopathies médiastinales est constante au cours de la leucémie lymphoïde de l'enfant. Un syndrome de MICKULICZ explicable par l'hypertrophie du tissu lymphoïde contenu dans les espaces conjonctifs des glandes salivaires peut associer sa note au tableau clinique. La splénomégalie n'est, en général, que très peu prononcée et atteint exceptionnellement le volume qu'elle occupe dans la leucémie myéloïde. Le plus souvent, elle déborde de deux ou

trois travers de doigts les fausses côtes. Quelquefois, elle est simplement décelable à la percussion. Le foie participe peu à l'hyperplasie lymphoïde. Il déborde d'un travers de doigt. Toutes les fonctions hépatiques restent inaltérées par la maladie leucémique. Le foie est fonctionnellement indemne.

B) UN SYNDROME DERMATOLOGIQUE PARTICULIER.

Le syndrome dermatologique tout à fait spécial de la leucémie lymphoïde peut apparaître à n'importe quelle période évolutive de la maladie ou même quelquefois être tout premier en date et ouvrir la scène clinique.

Les manifestations cutanées observées au cours de la leucémie lymphoïde sont identiques à celles qui caractérisent les autres formes de leucémies. Ce sont les leucémides. Quelquefois il n'existe qu'une simple infiltration tissulaire siégeant au-devant des ganglions leucémiques, mais le plus souvent les leucémides affectent la morphologie des affections dermatologiques les plus bigarrées. Les différents types urticariens érythémateux polymorphes, bulleux ou l'aspect du prurigo lymphadénique peuvent être réalisés. Les érythrodermiques exfoliatrices ou psoriasiformes affectent quelquefois l'intensité et la généralisation de celles qu'on observe au cours de la chrysothérapie.

Quant aux tumeurs lymphadéniques ou lymphomes, elles constituent le plus souvent de petites nodosités cutanées du volume d'un grain de riz, de coloration violacée ou noirâtre sans tendance à l'ulcération. Elles siègent le plus souvent à la face et au cuir chevelu. Quand elles s'associent à une infiltration diffuse du

derme, elles donnent quelquefois l'aspect du léontiasis leucémique, ou le masque du mycosis fongoïde.

A ces manifestations lymphoïdes cutanées, s'associent des *signes généraux et fonctionnels*.

La température est classiquement normale au cours de l'évolution. En dehors de toute complication septique ou de toute maladie infectieuse intercurrente, l'apyrexie est la règle, sauf à la période toute terminale de l'affection où survient un cortège morbide comprenant une température à grandes oscillations avec sueurs profuses, pâleur et asthénie très prononcées. L'amaigrissement accompagne l'évolution de la maladie en dehors de toute complication.

Les signes fonctionnels sont très estompés dans le tableau clinique. Ils découlent des diverses localisations de l'atteinte ganglionnaire. Nous ne reviendrons pas sur les symptômes fonctionnels traduisant l'atteinte du médiastin. Les douleurs osseuses ou les algies par compression veineuse ne sont pas exceptionnelles. La diarrhée et l'albuminurie peuvent témoigner de l'envahissement des plaques de PEYER intestinales.

C) UN SYNDROME HEMATOLOGIQUE QUI IMPOSE LE DIAGNOSTIC.

Le grand syndrome hématologique de leucémie lymphoïde est essentiellement caractérisé par une hyperleucocytose très prononcée avec lymphocytose massive. Les globules blancs atteignent le nombre de 100 à 200.000 par m/m³. Les taux de 500.000 ou à l'opposé de 50 ou 40.000 ne sont pas exceptionnels. Ceux-ci établissent le lien de passage avec les formes subleucémiques et aleucémiques. Il ne semble pas exister de parallélisme absolu entre les atteintes gan-

naires et splénique d'une part, le pourcentage leucocytaire, d'autre part. On a pu observer de graves modifications du tissu ganglionnaire alors qu'il n'existait aucune modification numérique des globules blancs.

La formule leucocytaire est absolument caractéristique. La lymphocytose est prédominante. Le taux des lymphocytes atteint 70 à 80 %. Les moyens mononucléaires sont à 10 %. Les monocytes sont rares. Les éléments granuleux sont presque absents dans la formule. On les retrouve à des taux de 5 à 10 % de neutrophiles et de 0,5 % d'éosinophiles. En résumé, ce qui domine c'est une monotonie extrême de la formule blanche où les polynucléaires sont éclipsés par les éléments mononucléaires. De plus, il apparaît dans la formule des éléments anormaux qui traduisent la violente réaction lymphocytaire. Les lymphoblastes, les cellules de RIEDER, les cellules de TURCK sont rencontrées à un taux de 0,5 ou 1 %. La formule rouge n'est perturbée que dans un stade déjà avancé de l'évolution. Il existe une anémie légère, une diminution du nombre des plaquettes. Les temps de coagulation et de saignement sont normaux. L'étude de la rétractivité du caillot n'offre dans les cas habituels aucune perturbation.

Quand la formule sanguine n'est pas suffisamment caractéristique, *le diagnostic peut s'appuyer sur les biopsies d'organes.*

La biopsie ganglionnaire doit toujours être pratiquée. Il y a une lymphomatose du ganglion qui se traduit par une nappe homogène et uniforme de lymphocytes.

La biopsie ganglionnaire peut confirmer la même filtration homogène du derme par les lymphocytes.

La biopsie ganglionnaire peut confirmer la même infiltration du tissu amygdalien.

Les ponctions peuvent aussi donner des renseignements intéressants au clinicien.

La ponction splénique donne issue à un suc d'organe analogue à celui de la biopsie.

La ponction sternale donne issue à une moelle osseuse dans laquelle on trouve une nappe homogène de cellules lymphoïdes, de lymphocytes, monocytes et lymphoblastes. On y rencontre aussi quelques myéloblastes et erythroblastes.

L'EVOLUTION spontanée de l'affection, en l'absence de toute thérapeutique, aboutit inévitablement à la mort en deux à cinq ans. La mort survient quelquefois par cachexie progressive. Elle est souvent hâtée par une maladie intercurrente ou le développement d'une tuberculose pulmonaire. D'autres fois, l'anémie extrême du malade peut prendre le caractère pernicieux ou le tableau de la leucémie aiguë avec ses caractères hémorragiques et nécrotiques peut venir mettre un terme au syndrome.

Quand elle est traitée convenablement par la radiothérapie ou l'arsenic, le pronostic peut être très favorablement influencé. L'évolution de la leucémie lym-

phoïde peut aussi être aggravée par de nombreuses complications.

Ces complications peuvent tenir à une localisation spéciale du processus leucémique ou à des accidents intercurrents.

A) *La localisation atypique du processus leucémique* peut se faire avec prédilection au système nerveux, à la plèvre ou à l'appareil veineux. Les complications nerveuses peuvent atteindre l'appareil visuel, l'appareil auditif ou l'axe cérébro-spinal. L'atteinte de l'appareil visuel entraîne l'amblyopie le plus souvent transitoire, mais pouvant aboutir à l'amaurose. A l'examen du fond d'œil, s'observent tantôt des taches hémorragiques, tantôt des taches nacrées, entourées d'une zone hémorragique. On peut observer un flou des bords de la papille et quelquefois une atteinte de la macula.

Les complications auditives relèvent d'une atteinte labyrinthique. Elles expliquent la surdité et les vertiges.

Des hémiplégies, des myélites et des paralysies périphériques d'ordre divers peuvent venir compliquer le tableau clinique.

La localisation à la plèvre du processus leucémique entraîne la production d'un épanchement séro-fibrineux ou hémorragique riche en lymphocytes. Elle co-existe presque toujours avec l'adénopathie médiastinale.

Les accidents de thrombose veineuse peuvent se localiser au niveau des plexus caverneux, engendrant le priapisme, exceptionnellement au niveau des cavités cardiaques, pouvant amener la mort subite.

B) *Les accident intercurrents* peuvent être de divers ordres. Ce sont les grandes hémorragies, les infections intercurrentes, la leucémie aiguë et les accidents relevant de la radiothérapie. Les hémorragies ne sont importantes qu'à la période toute terminale de l'affection. Les infections intercurrentes, qu'elles soient aiguës (septicémie, grippe, pneumonie) ou chroniques (tuberculose), prennent une gravité toute particulière.

La vaccination Jennerienne doit être rigoureusement proscrite, car elle peut donner lieu à des accidents mortels.

La leucémie aiguë est à redouter même en dehors des circonstances précédentes. Elle s'annonce par la prostration, la fièvre à grandes oscillations, les phénomènes hémorragiques et les accidents buccaux nécrotiques.

Les accidents déclanchés par le traitement radiothérapique vont depuis les petits incidents constitués par des vertiges, vomissements, crises de coliques néphrétiques jusqu'aux accidents graves d'ordre toxique liés à la désintégration massive des protéines globulaires.

Nous ne pourrions nous appesantir sur les diverses formes cliniques symptomatiques qui ont été décrites par les auteurs. Des formes cliniques ganglionnaires, intestinales, hépatiques, amygdaliennes, génito-urinaires, nerveuses, médullaires pures correspondent à une localisation élective du processus leucémique au niveau de chacun de ces organes.

Seule une forme nous retiendra quelques instants : c'est la *forme splénique pure*, décrite d'une façon

magistrale dans une monographie de TAPIE (1925). Cette forme frappe avec prédilection le vieillard dont le système lymphoïde périphérique est sclérosé. A la période d'état, deux signes majeurs constituent l'essentiel du tableau clinique. Ce sont : la splénomégalie et l'anémie.

La splénomégalie dont l'importance devient considérable constitue une masse dure, indolore, incontractile, qui atteint l'ombilic et soulève le gril costal. Contrastant avec cette splénomégalie, les adénopathies périphériques sont absentes. On conçoit les erreurs de diagnostic auxquelles cette forme pourrait donner lieu avant l'examen hématologique. Les malades sont très souvent confondus avec des paludéens surtout quand il existe un épisode infectieux concomitant ou sont déclarés porteurs d'une maladie de BANTI. L'aspect clinique réalisé par la maladie est également assez voisin de celui qui caractérise la leucémie myéloïde et l'examen hématologique est le plus souvent indispensable pour trancher le diagnostic différentiel.

L'anémie est presque constante et peut confiner à l'anémie pernicieuse. Elle peut entraîner des troubles fonctionnels graves : céphalées, dyspnée, lipothymies.

Le foie est légèrement augmenté de volume. Les œdèmes des membres inférieurs sont toujours très importants. Ils sont le plus souvent en relation avec une néphrite co-existante et non pas avec une compression de la veine cave inférieure par une masse ganglionnaire aberrante. Ils sont rarement d'origine cardiaque et, dans ce cas, ils peuvent traduire une violente compression thoracique réalisée par la splénomégalie.

Le chiffre des globules blancs est plus bas que dans la grande leucémie lymphoïde. L'évolution est moins

défavorable. La radiothérapie agit bien et la radio-résistance est retardée.

A côté de ces formes symptomatiques, nous décrivons rapidement certaines formes hématologiques fréquemment rencontrées.

Nous ne nous appesantirons pas sur les leucémies à plasmocytes (NOEGELI), les leucémies à cellules de RIEDER, qui sont des raretés. Nous décrirons simplement la leucémie à monocytes et les lymphomatoses subleucémiques et aleucémiques.

A) *La leucémie à monocytes* se traduit par un tableau clinique très voisin de celui de la forme splénique pure de la leucémie lymphoïde. Il consiste essentiellement dans une splénomégalie importante avec anémie intense. Cette splénomégalie contraste avec la discrétion de l'hypertrophie ganglionnaire. Le critère nosologique est d'ordre hématologique. L'hyperleucocytose est constituée presque exclusivement par des monocytes dont le taux atteint 95 % dans l'équilibre. Ces monocytes sont de volumineuses cellules mononucléées avec un noyau arrondi, ovale ou échancré.

B) *La lymphomatose subleucémique* donne lieu à une réaction lymphocytaire purement qualitative sans modification profonde du nombre des globules blancs. Ceux-ci peuvent atteindre les taux de 15 à 20.000 au plus. Parfois ils sont au contraire diminués de nombre : c'est le type leucopénique. Dans l'équilibre, on trouve une proportion de 50 à 90 lymphocytes pour 100 globules blancs.

C) Dans la *leucémie aleucémique*, non seulement le nombre des globules blancs reste normal, mais l'équilibre lui-même n'est pas perturbé. Son diagnostic n'est

possible que par la ponction ganglionnaire ou la ponction splénique.

La symptomatologie de ces états subleucémiques et aleucémiques est des plus protéiformes. Tous les aspects de la grande leucémie lymphoïde peuvent se retrouver, mais le plus souvent on se trouve en présence d'un syndrome médiastinal isolé, d'un syndrome de MICKULICZ, d'une forme splénique pure.

L'évolution de ces deux dernières formes est très longue. Elle peut durer jusqu'à 20 ans. Mais une leucémie aleucémique peut, au cours de son évolution, se transformer en subleucémie et en leucémie franche et alors les accidents se précipitent.

Quand le tableau de la leucémie lymphoïde est au grand complet, on est en présence d'une polyadénopathie indolore, sans périadénite et cet état pose le diagnostic différentiel des lymphadénies.

La lymphadénie tuberculeuse se caractérise par des ganglions plus durs. Il n'y a pas de généralisation symétrique. Il est exceptionnel que l'un des ganglions intéressés n'évolue pas vers la fistulisation. La ponction des ganglions donne issue à un pus riche en bacilles de KOCH.

La lymphadénie syphilitique est beaucoup plus rare. Les ganglions restent, en général, petits. On les retrouve surtout aux régions inguinales et derrière le sterno-cléido-mastoïdien. L'intrication des processus syphilitique et tuberculeux aboutissant à ce que les anciens auteurs ont désigné sous le nom de scrofulate de vérole, peut aussi réaliser, dans certains cas, un aspect assez voisin de la lymphadénie leucémique.

Au cours des *lymphadénies cancéreuses*, l'état général est beaucoup plus grave et on retrouve le cancer primitif ainsi que les premier ganglions satellites du néoplasme dans le territoire primitivement intéressé.

La lymphogranulomatose maligne se caractérise par une polyadénopathie beaucoup moins symétrique que celle de la leucémie lymphoïde. Très rapidement, le processus aboutit à la formation d'un gros bloc ganglionnaire et s'en tient là. Le prurit est très fréquent au cours de la maladie. Chacune des poussées évolutives s'accompagne d'une température anarchique. La biopsie des ganglions lymphogranulomateux montre une polynucléose éosinophile avec lymphopénie. Elle met en évidence les volumineuses cellules de STERNBERG caractéristiques de la maladie.

Le lymphosarcome est le plus souvent une tumeur isolée, ligneuse qui s'ulcère rapidement. Mais on a décrit des lymphosarcomatoses qui se généralisent au point de simuler la leucémie lymphoïde. En réalité, la généralisation est le plus souvent unilatérale. D'autre part, la dureté excessive du lymphosarcome et sa tendance à l'ulcération suffisent à faire le diagnostic.

Le réticulosarcome des ganglions se traduit par d'énormes ganglions envahissant toutes les aires ganglionnaires d'un seul côté du corps.

La coupe du ganglion montre une prolifération anormale des cellules réticulaires qui sont des cellules claires, allongées.

Le TRAITEMENT de la leucémie lymphoïde utilise tout spécialement la radiothérapie pénétrante. Des doses de 300 à 400 R sont administrées aux malades à

des intervalles réguliers. Les ganglions leucémiques, la rate, la moelle osseuse, peuvent être alternativement irradiés. Très rapidement, l'état général du malade s'améliore. Au bout de 3 ou 4 séances, les ganglions intéressés subissent une véritable fonte. Le tableau sanguin s'améliore beaucoup plus lentement. Dans les cas heureux, toute trace du processus leucémique peut disparaître dans l'hémogramme, mais, en général, il persiste une augmentation modérée du nombre des globules blancs avec inversion de la formule leucocytaire.

Le malade peut être rendu à la vie courante et se croire complètement guéri. Au bout d'un temps variable survient inévitablement la rechute. Celle-ci est

toujours précédée par une modification de l'hémogramme et cette notion implique la nécessité de soumettre tous les malades à des examens hématologiques de contrôle afin de pratiquer des doses radiothérapiques de consolidation au moindre réveil de l'état leucémique.

Quand la récurrence est survenue, elle est, en général, beaucoup plus difficilement réductible par la radiothérapie que la première atteinte. Très rapidement s'établit la radio-résistance. On est obligé d'employer, pour réduire les adénopathies, de très fortes doses de rayons X pour agir sur toutes les parties du corps, et ces fortes doses sont susceptibles d'accélérer l'évolution péjorative de la maladie en déclanchant, soit une anémie grave, soit une leucémie aiguë.

Pour ces raisons, les rayons X constituent une arme très difficile à manier. Ils seront utilisés dans

les subleucémies et dans les lymphodermies isolées, mais en ce qui concerne la grande leucémie lymphoïde, l'arsenic, à hautes doses, nous paraît devoir être considéré comme le meilleur traitement qui soit à la disposition du clinicien. Ce traitement arsenical intensif utilisera, suivant les goûts du médecin, soit la liqueur de FOWLER, soit la liqueur de BOUDIN, soit les granules Dioscorides. On commencera par un granule par jour, on montera progressivement jusqu'à 10 granules dosés à 1 m/mg. d'acide arsénieux. Cette thérapeutique arsenicale est beaucoup plus aisément maniable que la radiothérapie. Les améliorations constatées aboutissent quelquefois à une véritable guérison apparente. Les malades subissent les heureux effets toniques de l'arsenic. D'autre part, la méthode possède l'immense avantage d'être à la portée de tout clinicien.

Chapitre II

Observations

Observation Benhamou et Bacquère
concernant une forme fébrile
de leucémie lymphoïde

Ch... Raba, indigène, âgé de 56 ans, journalier, entre dans le service de M. le professeur Benhamou, le 3 janvier 1937, parce qu'il présente depuis une vingtaine de jours des frissons intenses répétés, s'accompagnant d'une altération profonde de l'état général. De plus, il a constaté depuis quelques jours une augmentation franche du volume de son abdo- men, en même temps que des impressions de tiraillements profonds au niveau de l'hypocondre gauche.

Sa maladie a débuté il y a un an. Après avoir présenté une période assez longue d'accès févreux quotidiens débutant par des frissons et se terminant par des transpirations profuses, il aurait vu apparaître, sur les flancs et dans le dos, une éruption de petites macules rouges non prurigineuses. Quelque temps après l'installation de cette éruption, survint une augmentation de volume de son ventre surtout accusée au niveau de l'hypocondre et du flanc gauche. Un médecin consulté alors, tenant compte des accès thermiques et de l'existence d'une hypertrophie de la rate, traita cet indigène comme un palu- déen par des injections intra-musculaires de qui-

nine. Les phénomènes thermiques, qui dominaient à cette époque les troubles accusés par le malade, semblent avoir rétrocedé sous l'effet de cette médication, mais depuis quatre mois environ, l'allure clinique s'est modifiée très profondément.

L'augmentation de volume du ventre, qui, jusqu'alors, avait été assez modérée et localisée à l'hypocondre gauche, est devenue diffuse et très rapidement progressive. En moins de deux mois, fut constituée la déformation considérable qu'il présentait lors de son entrée à LAVERAN. En même temps, une gêne profonde apparut au niveau de l'hypocondre gauche, gêne continuelle avec des tiraillements paroxystiques. Puis, apparut un gonflement considérable des chevilles et de la partie basse des membres inférieurs, en même temps que le malade en proie à une asthénie progressive était contraint de s'aliter et de suspendre toute activité.

Les phénomènes fébriles subjectifs ont fait récemment une nouvelle apparition et sont venus aggraver considérablement l'état général du malade.

Ce sont les seuls renseignements qu'il nous a été possible de recueillir sur l'histoire de la maladie.

L'étude des antécédents pathologiques du malade n'est guère féconde en découvertes. Il semble pourtant que le malade qui était ouvrier de ferme, dans la région de Chébli (Boufarik), ait subi, au cours de sa vie, l'atteinte du paludisme dont il décrit assez nettement les accès. Il n'a présenté au cours de sa vie aucune affection pulmonaire ni aucune maladie vénérienne. Il n'avoue aucun passé éthylique.

Quand nous examinons ce malade, nous sommes frappés, dès l'abord, par son aspect amaigri, émacié,

anémié. Le tableau clinique est très largement dominé par une température à grandes oscillations entre 37 et 39°6. La température a été prise d'heure en heure depuis l'entrée du malade. Il a présenté la veille de notre examen quatre poussées fébriles désordonnées et anarchiques. Aucun des clochers de la courbe fébrile n'est comparable au clocher voisin. Chacune de ces poussées thermiques s'est accompagnée de frissons, de malaises intenses, de soif. Elle a été suivie de transpirations profuses. Le pouls du malade bat à 120 pulsations par minute. Dans l'ensemble cette courbe thermique affecte l'allure d'une courbe de paludisme à tel point que, malgré les nombreuses intermittences constatées, notre premier soin est de rechercher les hématozoaires. Plusieurs frottis sanguins se révèlent négatifs.

Malgré son amaigrissement qui ne peut être précisé, les fonctions digestives du malade ne sont guère troublées. Il n'a jamais présenté ni vomissements, ni troubles de l'évacuation intestinale. Depuis une vingtaine de jours est apparue une toux pénible accompagnée d'une expectoration muqueuse.

L'examen plus approfondi de son abdomen le montre uniformément distendu. Les téguments sont sillonnés d'arborisations veineuses en tête de méduse qui disparaissent quand on refoule le sang de haut en bas et se remplissent de bas en haut.

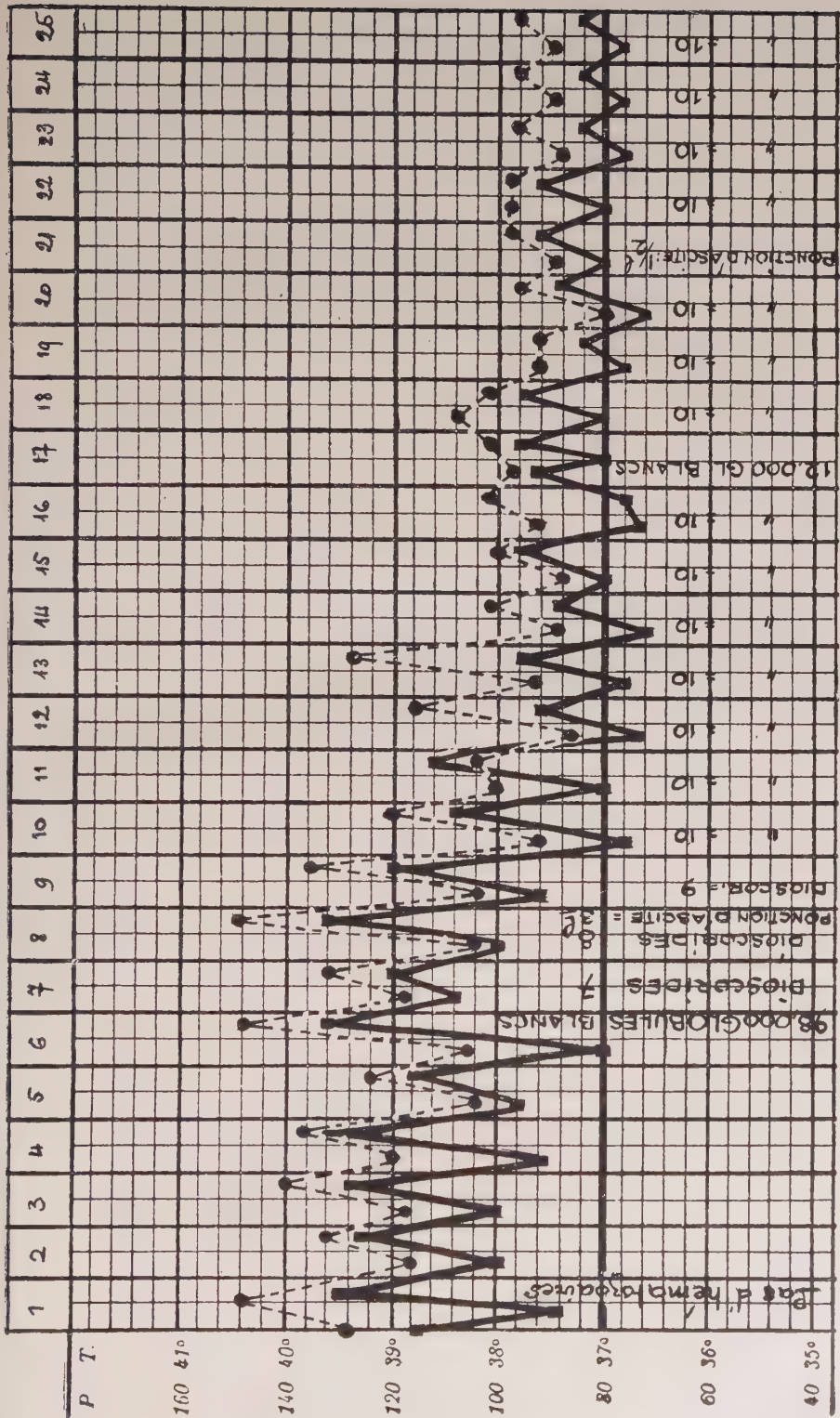
La palpation révèle un état de tension abdominale diffuse et elle permet de mettre en évidence le phénomène du flot. Les flancs et l'hypogastre sont mats à la percussion et la limite supérieure de cette ma-

tité affecte la forme d'une courbe à concavité supérieure.

Nous avons été amenés, pour examiner les organes profonds, et tenter de soulager les douleurs de notre malade, à pratiquer, depuis son entrée, trois ponctions évacuatrices, qui ne donnèrent issue qu'à deux litres ou deux litres et demi de liquide légèrement hémorragique. On ne put jamais obtenir, après les ponctions, la disparition de la distension abdominale ni même son atténuation franche.

Après la ponction évacuatrice, l'examen attentif des organes révéla dans l'hypocondre et le flanc gauche, une énorme masse dure, insensible, ayant tous les caractères d'une splénomégalie. La rate atteignait l'ombilic à droite et descendait au-dessous de la crête iliaque. Elle comblait la totalité du flanc gauche, et, en arrière, il était impossible de déprimer profondément la fosse lombaire gauche. Ces dimensions semblent s'être accrues depuis l'entrée du malade à l'hôpital dans le sens vertical comme dans le sens transversal. Actuellement, nous pouvons évaluer à 30 cm. environ le diamètre vertical et à 16 cm. le diamètre transversal maximum de la rate. Son bord antérieur se palpe très nettement et il existe, à sa partie médiane, une encoche caractéristique. Cette rate est très dure à la palpation. Elle est de consistance presque ligneuse. Elle semble fixée aux organes avoisinants.

Sa mobilisation dans le sens transversal est impossible et l'organe ne subit pas l'impulsion diaphragmatique dans les inspirations profondes. Une épreuve de spléno-contraction, pratiquée par nous,



Courbe de la température (en traits pleins) et du pouls (en pointillé) du malade de l'observation

se révéla négative : les limites de l'organe ne subirent aucune modification.

A cette énorme rate s'associait une augmentation de volume facilement appréciable du foie, dont le bord inférieur débordait les fausses côtes de deux bons travers de doigts.

Sa limite supérieure se percutait dans le quatrième espace sur la ligne mamelonnaire et la hauteur maxima de l'organe pouvait être évaluée à quatorze centimètres.

Le bord inférieur du foie apparaissait à la palpation dur, indolore, irrégulier.

Le malade présentait à son arrivée de gros paquets hémorroïdaires, légèrement hémorragiques.

En complétant l'examen de notre malade, nous découvrons les signes d'un épanchement pleural bilatéral, symétrique et discret, que nous avons vérifié par la ponction exploratrice.

Le liquide retiré avait tous les caractères macroscopiques du liquide péritonéal.

De plus, il existait des signes importants de congestion du parenchyme pulmonaire droit, remontant presque jusqu'à l'épine de l'omoplate et caractérisés par des râles bulleux de gros et de moyens calibres et par quelques frottements ; de place en place, nous découvrons également des râles de bronchite surtout accusés au niveau des bases pulmonaires.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire ne nous révélait aucune anomalie. La tension artérielle était à 11-7,5.

Toutefois, bien que leur place occupât dans le tableau clinique une importance de tout dernier plan, nous remarquons la présence d'adénopathies multiples dans les régions carotidiennes, axillaires et inguinales.

Le ganglion le plus hypertrophié était un ganglion inguinal qui atteignait le volume d'un haricot et qui fut extirpé par biopsie pour examen anatomopathologique.

Si nous ajoutons que la sérologie de notre malade était négative, que ses urines ne contenaient ni sucre, ni albumine, ni pigments, ni sels biliaires, que les hémocultures pratiquées en raison de l'importance des phénomènes infectieux étaient restées négatives, que l'examen radiologique du thorax ne révélait aucun signe de tuberculose pulmonaire et, enfin, que le malade présentait une cuti-réaction à la tuberculine négative, nous aurons tout dit de l'examen clinique du malade à son entrée dans le service.

En présence d'un tel malade, quel a été notre diagnostic clinique ?

Nous nous trouvions en présence d'un état infectieux grave caractérisé par une température désordonnée, à grandes oscillations, une prostration intense, un état anémique marqué, évoluant chez un malade présentant une énorme splénomégalie, légèrement douloureuse et incontractile,

Il s'agissait de faire le diagnostic de l'état infectieux grave qui dominait largement le tableau clinique.

Il ne s'agissait pas d'un paludisme grave en dépit de l'allure intermittente de la température et des frissons présentés par le malade.

En effet, le *paludisme* était le premier diagnostic à soulever en présence d'une splénomégalie fébrile découverte chez un indigène avant vécu dans un pays à malaria. Toutefois les accès thermiques engendrés par le paludisme affectent le plus souvent des intermittences régulières. Ils surviennent tous les deux jours ou tous les trois jours, suivant le parasite qui est en cause. Il est exceptionnel qu'ils se renouvellent plusieurs fois dans la même journée. D'autre part, au cours des accès, la température atteint le plus souvent un niveau constant. Un tel diagnostic n'était plus discutable chez notre malade, car tous les étalements pratiqués et tous les examens de sang en goutte épaisse étaient restés négatifs. Un examen hématologique pratiqué aussitôt après notre épreuve de spléno contraction, ne permit pas davantage de découvrir d'hématozoaires.

Une splénomégalie progressive s'accompagnant d'une fièvre irrégulière et anarchique doit faire également, chez un indigène, penser au *kala-azar*. Mais au cours de cette affection, la spléno-contraction reste positive. L'épreuve de formol-leucogel réaction, pratiquée dans le service, se révéla négative. Enfin, si besoin avait été, une ponction splénique n'aurait pas permis de découvrir les leishmanias.

La lymphogranulomatose maligne ou maladie de PALTAUF-STERMBERG, peut, elle aussi, déclancher des phénomènes infectieux ressemblant d'assez près

à ceux que présentait notre malade. Mais la forme purement splénique de la maladie de PALTAUF est très rare et plus ou moins rapidement l'apparition d'adénopathies superficielles et surtout profondes complète l'aspect clinique.

On sait que le prurit tient une grande place dans le tableau clinique de la granulomatose maligne et que dans la formule sanguine, l'éosinophilie est caractéristique, mais seule la biopsie d'un ganglion aurait permis d'affirmer le diagnostic si celui-ci avait été vraisemblable, en découvrant dans les coupes les cellules de STERNBERG pathognomoniques.

L'état anémique, très prononcé de notre malade, aurait pu faire soupçonner une anémie fébrile aiguë ou maladie de LEDERER-BRILL. Mais au cours de cette affection, le syndrome anémique est très rapidement progressif et la mort survient en quatre à six semaines si le traitement héroïque, par des transfusions sanguines répétées, n'est pas institué d'extrême urgence.

L'anémie pernicieuse splénomégalyque du type
PENDE peut s'accompagner d'accidents digestifs graves avec élévation de la température. Mais la formule sanguine est caractéristique. On découvre dans le sang un grand nombre de réticulocytes. Le tubage gastrique révèle une achylie très spéciale. La bilirubinémie indirecte, mesurée par le procédé d'HYMANS-VAN-DEN-BERG, est trouvée très augmentée. Enfin le syndrome clinique et hématologique s'améliore rapidement quand on institue la cure de WHIPPLE.

Certaines formes fébriles de l'anémie aplastique
peuvent s'accompagner d'un syndrome infectieux

particulièrement dramatique. Mais le malade présente toujours des hémorragies graves, des phénomènes nécrotiques pharyngés. D'autre part, l'aspect microscopique du sang est tout à fait caractéristique puisqu'il n'existe aucun signe traduisant la régénération sanguine.

Ayant éliminé tous ces diagnostics, nous n'avions pas encore découvert l'origine du tableau infectieux grave présenté par notre malade.

Au bout de six à sept jours de pyrexie, un nouvel examen sanguin de contrôle, pratiqué dans le but de rechercher à nouveau les hématozoaires, vint fortuitement nous donner la clé du diagnostic.

En effet, le laboratoire découvrit dans le sang du malade une leucocytose intense à 85.600 globules blancs par m/m^3 , qui n'existait pas dans les frottis pratiqués antérieurement. A cette polyglobulie blanche, s'associait une anémie moyenne à 2.800.000 globules rouges, une plaquettopénie très prononcée et une légère réticulocytose.

Il n'en fallait pas plus pour porter le diagnostic de leucémie. L'étude détaillée de la formule blanche du malade révéla que cette leucémie, contrairement à toutes nos présomptions, était du type lymphoïde. En effet, il existait, dans la formule, une prédominance marquée des lymphocytes dont le taux était de 94,75 %. Contrastant avec cette lymphocytose, on trouvait seulement 3,25 % de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, 1,25 % de grands mononucléaires et 0,75 % de moyens mononucléaires, un normoblaste.

De plus, l'étude complète des propriétés biologiques du sang de notre malade, mit en évidence un

syndrome hémogénique au grand complet. Le signe du lacet était très positif. Le temps de saignement était de vingt-cinq minutes, le caillot était absolument irrétractile. Il existait une plaquettopénie à 78.000 éléments par m/m^3 . A ce syndrome s'associaient un allongement modéré du temps de coagulation et une redissolution subtotale du caillot après vingt-quatre heures, témoignant d'un trouble committant de la coagulation.

Nous avons donc posé chez notre malade le diagnostic de leucémie lymphoïde et nous allons examiner quels étaient les éléments particulièrement intéressants de notre observation clinique.

A) Le caractère particulièrement intéressant de l'observation que nous avons présentée consiste *dans l'évolution fébrile de la leucémie lymphoïde de notre malade*. De tels aspects de la courbe de température sont quelquefois réalisés par la leucémie myéloïde, mais ils sont excessivement rares au cours de la leucémie lymphoïde. La leucémie aiguë s'accompagne, elle aussi, d'un cortège infectieux particulièrement dramatique. Mais il existe en plus, au cours de cette affection, un état de prostration très marqué, des accidents nécrotiques buccaux et pharyngés, des hémorragies profuses, une formule sanguine d'anémie pernicieuse et une formule blanche très bigarrée où on retrouve de nombreux lymphoblastes et de très nombreux myélocytes à côté de cellules primordiales indifférenciées.

D'autre part, le tableau hématologique de leucémie lymphoïde caractéristique s'est presque réalisé sous nos yeux, après quelques jours d'une pyrexie sur laquelle nous n'avions pas réussi à mettre d'étiquette.

B) Le second caractère tout à fait atypique de la leucémie lymphoïde, présenté par notre malade, résidait dans *l'absence presque totale des hypertrophies ganglionnaires* qui passaient au tout dernier plan de la scène clinique et contrastaient avec l'importance de la splénomégalie. La forme splénique pure de la leucémie lymphoïde est, certes, bien connue des cliniciens depuis TAPIE. Elle se caractérise par une splénomégalie considérable dure, indolore, qui peut quelquefois par sa masse produire des phénomènes de compression. Contrastant avec cette énorme masse splénique, les atteintes ganglionnaires y sont très discrètes ; mais jamais, au cours de cette forme splénique pure, il n'existe un grand syndrome d'hypertension portale. De plus, la forme splénique pure de la leucémie lymphoïde est très souvent une leucémie à monocytes dont nous connaissons les caractéristiques hématologiques.

C) Le dernier caractère original de notre observation est réalisé par *l'existence du grand syndrome hémogénique* que présentait notre malade. Il est difficile de déterminer si ce syndrome était en relation avec son état leucémique, s'il traduisait un état de déchéance grave de la cellule hépatique, ou s'il était en relation avec une cause infectieuse inconnue ayant déclenché l'état leucémique.

Malgré l'allure très dramatique qu'offrait le malade à son arrivée, le pronostic ne nous apparaissait pas particulièrement sombre. En effet, les phénomènes infectieux ne s'accompagnaient pas d'un aspect de rajeunissement de la formule blanche sanguine qui caractérise les poussées fébriles de pronostic très réservé.

Sous l'effet de la thérapeutique arsenicale, l'état clinique de notre malade s'est sensiblement amélioré. Sa pression artérielle s'est élevée d'une unité et demie. L'asthénie a considérablement regressé. L'épanchement péritonéal s'est presque totalement résorbé et de nouvelles ponctions sont restées blanches, ne ramenant qu'une quantité minime de sérosité gélatiniforme.

Ce détail nous permet d'interpréter l'épanchement ascitique de notre malade comme un témoin d'une compression portale siégeant, non pas dans le tissu hépatique, mais au niveau du tronc de la veine porte et résultant d'une adénopathie de siège profond entravant la circulation portale.

En effet, au troisième jour d'absorption de granules Dioscorides, l'épisode fébrile avait complètement regressé. En même temps, le malade n'éprouvait plus les phénomènes subjectifs abdominaux particulièrement pénibles qu'il accusait à son entrée. Le volume de la rate ne semble pas avoir subi une régression très franche sous l'effet du traitement par l'arsenic. Mais nous pensons que l'état de sclérose du tissu splénique était tel qu'il empêchait l'involution de l'organe.

Les nouveaux examens hématologiques apportèrent la preuve d'une amélioration, équivalant à une véritable guérison apparente.

En effet, on ne retrouvait plus que 12.000 globules blancs au m/m^3 avec un taux de lymphocytes à 40 % dans l'équilibre leucocytaire.

La ponction splénique était devenue indispensable pour retrouver la persistance de l'état leucémique.

En effet, on retrouvait dans le splénogramme la

monotonie qu'il est classique de décrire dans la leucémie lymphoïde.

En résumé, sous l'effet de notre thérapeutique, l'épisode fébrile, qui avait été responsable de la transformation subite d'une lymphomatose subleucémique en grande leucémie lymphoïde, avait été définitivement conjuré et l'état subleucémique se trouvait à nouveau réalisé chez notre malade.

Ceci nous conduit à penser que le diagnostic de l'affection que présentait notre malade avait été rendu possible à la faveur d'un épisode aigu de pyrexie.

Cet épisode s'étant résorbé sous l'effet du traitement, le diagnostic devenait excessivement difficile si le clinicien s'était trouvé dans l'ignorance des examens biologiques précédemment pratiqués.

Le malade aurait été déclaré porteur d'une maladie de BANTI, d'une cirrhose hypertrophique graisseuse d'HUTINEL et SABOURIN, ou d'une maladie de HANOT dans sa forme hypersplénomégaly.

Cette observation nous permettait d'interpréter la leucémie lymphoïde comme une maladie à seuil, le diagnostic de cette affection sanguine pouvant devenir extrêmement difficile en l'absence d'un syndrome infectieux intercurrent.

Autres observations

retrouvées dans la littérature

Ces observations semblent particulièrement rares, puisque c'est sur un seul cas clinique que s'est appuyé TAPIE pour dresser le tableau de la leucémie lymphoïde chronique à type splénique et à début pleurétique. Le malade qu'il présenta à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, le 8 décembre 1922, fournit un bel exemple de forme fébrile de leucémie.

Il s'agit, en effet, d'un homme de 65 ans qui entra une première fois à l'hôpital en 1919 pour un syndrome pleurétique de la base droite. La ponction ramena un liquide citrin, sérofibrineux, stérile, exclusivement lymphocytaire. Le malade fut considéré comme bacillaire en raison de l'altération de l'état général. Sous l'effet des diurétiques, du repos et d'une médication tonique, l'épanchement se résorba et tout rentra dans l'ordre.

Ce même malade revint quelques mois après à l'hôpital pour une névralgie du phrénique droit. L'examen clinique révéla une réapparition de l'épanchement pleural et une augmentation de volume du foie. La rate était alors inaccessible à la palpation. Il n'existait ni hypertrophie ganglionnaire, ni ascite, ni circulation collatérale. Les phénomènes généraux consistaient essentiellement en une température oscillant autour de 38°5, un amaigrissement intense et une asthénie profonde. Sous l'effet de la révulsion et des médications analgésiques, les douleurs phré-

niques régressèrent, la température s'apaisa et le malade put sortir de l'hôpital en se considérant complètement guéri.

Un an plus tard, les signes fonctionnels et physiques d'un épanchement pleural, siégeant à gauche, motivèrent le retour du malade à l'hôpital. De plus, l'examen somatique complet révéla l'existence d'une splénomégalie importante et douloureuse qui n'existait pas au précédent examen. En même temps, le malade accusait à nouveau des phénomènes fébriles et sa température présentait des oscillations autour de 39°. Une révulsion énergique fut instituée sur la région splénique. Des antithermiques furent administrés au malade et réussirent à conjurer ce nouvel épisode infectieux à un point tel, que le malade, considérablement amélioré de nouveau, quitta l'hôpital.

L'année suivante, c'est-à-dire à peu près trois années après le début des accidents cliniques, le malade fut admis à nouveau d'extrême urgence pour un syndrome de pneumonie typique du sommet droit. L'intensité des phénomènes généraux conduisit à examiner l'aspect du sang du malade. C'est alors que fut découverte, en même temps qu'une anémie moyenne, une augmentation massive du nombre de globules blancs qui atteignaient 169.000 au m/m³. La formule leucocytaire mit en évidence une inversion totale du pourcentage. Les lymphocytes atteignaient, en effet, un taux de 97 % et les polynucléaires neutrophiles, les myélocytes neutrophiles et les cellules de RIEDER se partageaient les autres 3 % de la formule. Malgré les transfusions sanguines et la thérapeutique qui fut instituée contre les phénomènes pulmonaires aigus, le malade mourut au quatrième jour de cet épisode fébrile.

L'AUTOPSIE DU MALADE PUT ETRE PRACTIQUEE.

Les plèvres droite et gauche du malade étaient considérablement épaissies et symphysées par un processus de pachypleurite adhésive. Il existait une hépatisation massive du poumon droit. Les ganglions du médiastin étaient noirs et hypertrophiés. La rate pesait 350 gr. Elle était dure, de consistance presque ligneuse, et très difficile à libérer des organes avoisinants en raison d'une coque importante de péricapnité. Le foie était modérément augmenté de volume, de consistance scléreuse et très adhérent dans la cavité abdominale.

Le suc splénique, examiné au microscope, se montra constitué par une nappe uniforme de lymphocytes. Quant à la moelle osseuse, elle contenait de rares hématies nucléées, quelques myélocytes et de nombreux lymphocytes.

Des coupes histologiques de la rate, des ganglions lymphatiques et du foie, complétaient le protocole d'autopsie.

La coupe de la rate mit en évidence une hypertrophie notable des corpuscules de MALPIGHI. Ces formations lymphoïdes étaient soudées les unes aux autres par de larges trainées de tissu lymphoïde. Il n'existait pas de démarcation franche entre les sinus et les cordons et l'ensemble réalisait, au microscope, une nappe uniforme de lymphocytes. La coupe d'un ganglion montrait une disparition de la systématisation du tissu ganglionnaire.

L'examen histologique du foie se caractérisait par une dilatation anormale des capillaires qui étaient bourrés de lymphocytes. En maints endroits, les travées hépatiques étaient disloquées. On remarquait

une infiltration lymphocytaire des espaces de KIER-NAN. Les cellules hépatiques nobles étaient tuméfiées et leur protoplasme était acidophile.

Cette observation constitue un exemple très intéressant de la succession clinique de trois épisodes de leucémie lymphoïde avec température ayant pu régresser sous l'effet du traitement et d'un épisode évolutif fébrile terminal. Il est regrettable que des hémogrammes n'aient pu être pratiqués au moment des accidents infectieux primitifs. Ils auraient vraisemblablement révélé l'apparition d'une image sanguine de leucémie lymphoïde, alors que le malade présentait à l'état chronique une lymphomatose sub-leucémique ou aleucémique. A l'occasion des épisodes de pyrexie intercurrents, il aurait été possible de saisir, en même temps que l'hypertrophie douloureuse du foie et de la rate, un étalement hématologique du processus leucémique.

Dans le « Journal Medical Association de 1935 », nous avons pu relever une observation de SUTTON et BOSWORTH intitulée « Lymphatic leukemia resembling Rheumatic fever ».

Ces auteurs décrivent le cas d'une leucémie lymphoïde chez un enfant de trois ans ayant évolué pendant plusieurs mois sous le masque d'un polyarthropathie mobile, avec splénomégalie et fièvre ayant fait songer au rhumatisme articulaire aigu et commandé la médication salicylée. Ces phénomènes articulaires s'accompagnaient d'une température oscillante et leur allure était tellement dramatique que l'absence de complications cardiaques avec de telles arthropathies fit errer le diagnostic, quand une polyadénopathie généralisée fit examiner la formule san-

guine et poser le diagnostic de leucémie lymphoïde. Il existait dans la formule sanguine un pourcentage prédominant de lymphocytes, mais on ne remarquait aucune tendance à l'apparition de formes jeunes.

La radiothérapie amena une sédation des symptômes suivie d'une reprise mortelle.

CORDIER et GONNET, dans la revue de « *Lyon Médical* » de 1936, présentent certaines observations de formes spléniques de leucémie lymphoïde chronique dont l'évolution fut entrecoupée de température oscillante ou en plateau. Au cours de ces poussées fébriles intercurrentes, ces auteurs ont constaté une augmentation de volume de la rate et une exacerbation des caractères leucémiques de la formule sanguine. Plusieurs de ces poussées fébriles guérirent presque complètement par la radiothérapie.

Chapitre III

Les formes fébriles de la leucémie lymphoïde

La description que nous allons pouvoir donner de ces formes sera certainement sujette à retouches puisqu'elle est inspirée par un minimum d'observations cliniques.

La connaissance de formes fébriles semblables déjà décrites au cours de la leucémie myéloïde servira donc de fondement essentiel au tableau que nous allons essayer de broser de ces nouvelles formes cliniques.

Il est indispensable de distinguer dès l'abord :

- des poussées évolutives terminales ;
- des épisodes infectieux de pronostic moins sévère entrecoupant la marche de la leucémie lymphoïde.

A) L'observation magistrale décrite par TAPIE dans sa monographie célèbre concernant les formes spléniques pures de la leucémie lymphoïde, constitue un exemple parfait des *poussées évolutives terminales* qui viennent achever l'évolution clinique de la grande leucémie lymphoïde.

En effet, ces épisodes infectieux réalisant progressivement le tableau de la leucémie aiguë constituent un des modes de terminaison les plus habituels de la lymphomatose leucémique.

Brusquement, quelquefois sous l'influence d'une maladie pulmonaire intercurrente, la température

s'allume. Le malade se présente aussitôt comme un grand infecté. Des hémorragies profuses font leur apparition en même temps que des éruptions du type purpurique apparaissent sur les téguments. Des accidents *nécrotiques* graves du type agranulocytaire rappelant le noma ou les lésions de l'angine *diphtérique maligne* viennent compliquer la situation clinique. L'ensemble de ces symptômes aboutit très rapidement, en 3 ou 4 jours, au collapsus cardiaque et à la mort.

Quand on examine au microscope le sang du malade au cours d'une de ces poussées évolutives terminales, on est frappé par un aspect de rajeunissement de la formule.

De nombreux lymphoblastes font leur apparition dans le sang circulant en même temps que se reconnaissent des formes hématiques indifférenciées.

En résumé, cette allure de l'hémogramme se rapproche considérablement de celle qu'on observe couramment au cours de la leucémie aiguë.

Dans les quelques heures qui précèdent la mort, la formule sanguine devient exactement semblable à celle de la leucémie aiguë.

Ainsi donc tous les termes de passages peuvent être retrouvés entre la leucémie lymphoïde chronique et la leucémie aiguë, les épisodes infectieux que nous venons de décrire étant responsables du virage de la lymphomatose leucémique en leucémie aiguë.

B) Plus intéressants, du point de vue thérapeutique, sont les *épisodes infectieux intercurrents* dont notre observation fournit un exemple catégorique.

Leur pronostic est totalement différent de celui des épisodes fébriles terminaux.

En effet, ces accidents fébriles sont le plus souvent réductibles par une thérapeutique bien conduite.

Le plus souvent, sans aucune cause apparente, ou quelquefois à la faveur d'une grippe ou d'une angine, le syndrome fébrile apparaît.

La température décrit d'emblée des clochers très importants, elle oscille ensuite entre 37°5 et 40°.

Elle dépasse nettement la fébricule qu'il est coutume de signaler parfois au cours de l'évolution de la leucémie lymphoïde classique.

Le caractère le plus important de cette température est son allure désordonnée, anarchique, n'obéissant à aucun schéma traditionnel, ni continue, ni renitente, ni intermittente.

Si on prend la précaution de suivre la température du malade d'heure en heure, on peut observer quelquefois trois à quatre poussées fébriles d'amplitudes inégales dans le nycthémère sans qu'aucune de ces poussées thermiques ne soient semblables l'une à l'autre.

Cet état infectieux résiste aux antithermiques habituels et le test au pyramidon est classiquement utilisé pour différencier cette température de celle qui pourrait compliquer une maladie infectieuse intercurrente.

Chacun de ces accès thermiques est le plus souvent accompagné de frissons intenses avec claquements de dents, et suivi de transpirations profuses.

En même temps s'observe une tachycardie intense. La tension artérielle s'abaisse. On assiste à une baisse

du débit urinaire et les urines apparaissent chargées en urée, urates et chlorures.

Très rapidement, l'état général du malade s'altère. Le syndrome anémique s'intensifie. La pâleur s'accuse et l'asthénie devient extrême.

Le malade jusque là chronique prend en quelques jours l'allure d'un grand infecté.

La splénomégalie semble faire partie intégrante du tableau clinique.

La rate augmente rapidement de volume. Elle devient aisément accessible à la palpation. Elle apparaît dure, régulière, avec conservation de ses encoches anatomiques. Elle est le plus souvent douloureuse, car il existe une périsplénite intense.

Cette splénomégalie est progressivement extensive et, par des tracés dermographiques successifs, on peut saisir la rapidité d'augmentation de volume de la rate.

Quand l'organe a atteint son volume définitif, il est incontractile et l'épreuve de splénocontraction est négative.

Le foie est modérément hypertrophié. Le plus souvent il déborde des fausses côtes d'un à deux travers de doigts.

Sa palpation est douloureuse, car un processus de périhépatite s'est déclenché.

L'épreuve d'hépatocréation à l'adrénaline est négative.

Les ganglions lymphatiques participent peu à l'hyperplasie générale du tissu lymphoïde.

Ils restent modérément hypertrophiés et la lymphadénie est à l'arrière-plan du tableau clinique.

Des douleurs ostéocopes traduisent la participation de la moelle osseuse des os longs. Elles peuvent quelquefois réaliser un syndrome pseudo-rhumatismal. Elles prédominent au niveau du sternum et de la diaphyse des os longs.

Souvent, quelques malaises digestifs ou quelques troubles nerveux d'ordre sensoriel ajoutent leur note au tableau clinique.

L'hémogramme du malade reflète au cours de ces poussées fébriles la formule de la grande leucémie lymphoïde. Quand le processus leucémique était resté jusque là cantonné dans les organes hématopoiétiques et que la leucémie revêtait le type subleucémique, celle-ci se généralise et le grand syndrome hématologique de la leucémie lymphoïde se réalise.

On n'assiste jamais à un processus de rajeunissement de la formule. On ne trouve pas de lymphoblastes dans l'équilibre lymphocytaire et les cellules indifférenciées n'apparaissent pas dans le sang circulant.

Ces épisodes fébriles intercurrents, malgré leur allure souvent dramatique, ne comportent pas le même pronostic sévère que ceux qui s'accompagnent d'une image du rajeunissement de la formule. Ils appellent une sanction thérapeutique d'urgence, mais quand le traitement par les rayons X ou par l'arsenic est institué en temps utile, ils sont souvent aisément réductibles. Ce sont eux qui disparaissent les premiers du tableau clinique. Puis les symptômes généraux d'alarme subissent à leur tour une régression. La pâleur s'atténue, l'euphorie renaît. Dans la suite, le volume de la rate subit une diminution progressive. Les douleurs abdominales liées à la péricéplérite

disparaissent. Le malade peut se croire guéri et reprendre toute son activité.

La formule sanguine se transforme parallèlement. Le retour à l'état subleucémique ou aleucémique s'effectue. Mais, en général, il persiste une légère leucocytose et une légère inversion de la formule qui sont les ultimes reliquats de la transformation hématologique totale que venait de subir l'hémogramme du malade.

Mais cette guérison n'est qu'apparente. Après un intervalle de calme qui peut se prolonger pendant plusieurs semaines ou quelquefois plusieurs mois, une nouvelle rechute survient. Cette rechute sera beaucoup moins accessible à la thérapeutique. La radio-résistance ou l'arsénorésistance apparaîtront au bout de quelques rechutes consécutives.

La dernière de ces rechutes prendra le masque des épisodes terminaux précédemment décrits et emportera le malade.

Chapitre IV

Diagnostic différentiel des formes fébriles

Il faut entendre par formes fébriles de la leucémie lymphoïde tous les aspects cliniques au cours desquels l'état infectieux est en relation avec le processus leucémique lui-même.

Les leucémiques réagissent facilement par élévation de température aux diverses infections, même bénignes, qu'ils sont susceptibles de contracter. C'est ainsi que le moindre épisode grippal ou l'angine la plus bénigne sont susceptibles de se traduire par des ondulations apparentes sur la courbe de température.

Le clinicien saura donc reconnaître *ces maladies intercurrentes* et ne pas leur donner la signification de véritables formes fébriles.

D'autre part, le déclin de l'état général qui accompagne à la longue *l'évolution de toute leucémie favorise l'éclosion de la tuberculose pulmonaire*. Il sera donc indispensable d'ausculter minutieusement ces malades et de demander des clichés radiographiques de leur thorax afin d'éliminer une telle erreur de diagnostic.

Toutes les maladies infectieuses intercurrentes qui peuvent venir compliquer le cours d'une leucémie s'accompagnent, contrairement aux accidents fébriles qui font l'objet de notre étude, d'une disparition ou d'une atténuation de la formule leucémique. Un malade qui avait une hématologie à 100.000 ou 200.000 globules blancs peut, sous l'effet d'une pneumonie ou d'une maladie aiguë intercurrente, ne plus

se présenter comme un leucémique. Le nombre de ses globules blancs peut descendre presque à la normale. Dans l'équilibre leucocytaire, le pourcentage des polynucléaires peut devenir prédominant et l'inversion de la formule leucocytaire se réaliser en sens inverse.

Nous n'avons pu retrouver dans la littérature aucune affection intercurrente grave intriquée à la leucémie lymphoïde, mais nous sommes en droit de penser qu'elles sont aussi malignes que celles qui compliquent l'évolution de la leucémie myéloïde. La vaccination jennérienne peut déclancher aisément une vaccine généralisée ou une encéphalite vaccinale et doit être rigoureusement proscrite.

Si la forme commune de la grande leucémie lymphoïde pose le diagnostic clinique des lymphadénies, les formes fébriles au cours desquelles la splénomégalie est un symptôme d'importance primordiale, posent surtout le diagnostic des splénomégalies fébriles.

La première des préoccupations du clinicien en présence d'une splénomégalie fébrile diagnostiquée chez un indigène doit être d'éliminer par tous les procédés la possibilité *du paludisme*.

Les étalements de sang seront pratiqués en séries et on recherchera les hématozoaires par le procédé de la goutte épaisse. Si ces investigations ne suffisent pas à découvrir le parasite, on n'hésitera pas à pratiquer la splénocontraction adrénalinienne qui réussit quelquefois à lancer dans la circulation quelques parasites. L'épreuve de la mélanofloculation de HENRY est aussi utilisable pour éliminer le paludisme. D'autre part, sous l'effet d'une injection d'adrénaline,

la rate et le foie paludéens se contractent, la rate et le foie leucémiques ne sont nullement modifiés.

Nous avons également insisté à propos de notre malade traité dans la salle LAVERAN sur la nécessité de penser au *kala-azar* en présence d'une splénomégalie fébrile dans un pays colonial. Mais la leucopénie extrême, l'hypogranulocytose, la positivité de l'épreuve de formol-leucogel-réaction, la découverte du corps de LEISCHMANN dans le suc splénique recueilli par ponction de rate suffiraient à étayer le diagnostic d'une telle affection si elle devait être soupçonnée.

La lymphogranulomatose maligne pourra prêter elle aussi à des erreurs de diagnostic. Nous rappellerons, pour mémoire, que des accidents fébriles intermittents et désordonnés constituent la caractéristique des poussées évolutives de la maladie de TALTAUF STERNBERG. Si le prurit peut manquer au cours de cette affection, l'éosinophilie de la formule sanguine, le bigarrage cellulaire observé au niveau d'un ganglion prélevé par biopsie, ou la présence des cellules de STERNBERG pathognomoniques seraient utilisés pour rectifier le diagnostic.

Nous avons aussi envisagé, au cours de notre exposé clinique, le diagnostic différentiel avec l'anémie fébrile aiguë ou maladie de LEDERER-BRILL. Au cours de cette affection sanguine, il sera permis de constater une ascension du nombre des globules blancs jusqu'à 30.000 ou 50.000 quelquefois, mais l'anémie est rapidement grave et prend le caractère pernicieux. La mort survient en quelques semaines si des transfusions sanguines répétées ne sont pas instituées de toute urgence.

Nous n'insisterons pas à nouveau sur la nécessité d'envisager, en présence d'une splénomégalie fébrile, le diagnostic *d'anémie pernicieuse splénomégalique*, ni celui des *formes fébriles de l'anémie aplastique*.

Deux affections nous paraissent pouvoir offrir les plus délicates difficultés de diagnostic. Ce sont la leucémie myéloïde chronique envisagée dans ses formes fébriles et la leucémie aiguë. Si nous rappelons brièvement la symptomatologie des formes fébriles de leucémie lymphoïde, nous remarquerons que l'importance extrême qu'occupe la splénomégalie dans le tableau clinique contrastant avec la discrétion des atteintes ganglionnaires évoquent déjà l'aspect d'une leucémie myéloïde. La présence de symptômes généraux d'ordre fébrile complètent la ressemblance entre ces deux maladies du système hématopoiétique.

La fièvre est, en effet, très fréquente au cours de la leucémie myéloïde. Elle survient sous forme d'ondulations séparées par de long intervalles d'apyrexie. Au cours de ces ondulations fébriles, le malade peut accuser des frissons intenses rappelant l'accès paludéen. Ces phénomènes infectieux, comme l'ont montré Monsieur le Professeur BENHAMOU et OLMER, de Marseille, cessent rapidement dès les premières séances de radiothérapie, à moins qu'ils ne soient symptomatiques d'une transformation en leucémie aiguë.

Quand l'aspect hématologique de la leucémie myéloïde est bien caractéristique, la présence dans la formule de nombreux myélocytes neutrophiles ou éosinophiles, de mastleucocytes, de myéloblastes et de quelques mégacaryocytes suffit à caractériser cette forme spéciale de leucémie.

Mais quand l'aspect hématologique n'est pas réalisé au grand complet, dans les cas de myélose subleucémique ou aleucémique, le diagnostic peut se trouver beaucoup plus hésitant. C'est la présence d'une formule leucocytaire inversée au bénéfice des myélocytes et myéloblastes qui fera reconnaître ces formes larvées de leucémie myéloïde.

L'aspect clinique réalisé par la leucémie aiguë est, en général, infiniment plus dramatique que celui qui accompagne la leucémie lymphoïde. Tout d'abord, le début de l'affection est brutal et semble être celui d'une maladie infectieuse grave. D'emblée, la température s'élève à 40° avec frissons, vomissements, douleurs articulaires. Très rapidement, de nombreuses hémorragies enrichissent le tableau clinique. Le malade présente des épistaxis importantes, des hématuries, des hémoptysies ou des hématoméses. Des accidents purpuriques comprenant des pétéchies, des ecchymoses ou des hématomes cutanés peuvent compléter le syndrome hémorragique de la leucémie aiguë.

Les altérations bucco-pharyngées vont depuis la stomatite ulcéro-membraneuse qui donne à l'haleine une fétidité sphacélique, jusqu'à l'angine nécrotique qui réalise l'aspect clinique d'une diphtérie hypermaligne, ou l'ostéomyélite du maxillaire.

Quant aux organes hématopoiétiques, ils offrent des modifications bien moins importantes qu'au cours des leucémies chroniques. La rate est presque constamment augmentée de volume, mais dans des proportions modérées. Elle rappelle la splénomégalie que l'on observe au cours d'une dothientérie ou d'une endocardite maligne. Elle n'atteint jamais le volume énorme ni la consistance ligneuse de la rate d'une leucémie lymphoïde chronique.

Les adénopathies sont satellites des régions atteintes de nécrose. C'est dire qu'on les observe au niveau des régions sous-maxillaires et cervicales, mais qu'elles atteignent, à titre exceptionnel, les autres aires ganglionnaires.

Quant à l'état général, il est d'emblée très grièvement atteint. Le pouls est très rapide et hypotendu. Le cœur est le siège d'auscultation de souffles anorganiques. La torpeur, l'abattement extrême, la prostration réalisent un véritable état typhique qu'on n'observe jamais au cours des formes fébriles de leucémie lymphoïde.

Pour ce qui est de l'examen hématologique, la leucocytose observée est habituellement de l'ordre de 15.000 à 40.000 par m/m³. C'est surtout l'étude qualitative des éléments blancs qui fait poser le diagnostic de leucémie aiguë, car le pourcentage des formes indifférenciées y est prédominant.

Quel que soit l'aspect clinique, la durée moyenne d'une leucémie aiguë excède rarement 3 à 4 semaines. La radiothérapie et le traitement par l'arsenic sont formellement contre-indiqués à l'opposé de l'action salutaire de ces médications sur une leucémie lymphoïde fébrile et la mort survient en dépit des transfusions sanguines répétées ou de l'administration de nucléotides du pentose qui ne peuvent opposer un barrage à l'évolution de la maladie.

Ce n'est donc qu'après avoir éliminé toutes les erreurs de diagnostic possibles, et après contrôle sévère demandé au laboratoire, qu'on affirmera être en présence d'une forme fébrile de leucémie lymphoïde. Les recherches d'hématozoaires, les hémocultures en séries, les séro-diagnostic, les radiographies du thorax seront indispensables pour permettre au clinicien d'éviter l'erreur de diagnostic.

La notion d'une évolution fébrile accompagnant l'évolution d'une leucémie lymphoïde ne doit pas faire comprendre celle-ci avec la leucémie aiguë, dont le pronostic est tout autre.

Le tableau réalisé par une pyrexie aiguë entrecoupant la marche clinique d'une leucémie lymphoïde s'oppose, d'une façon formelle, en ce qui concerne le pronostic, à la leucémie aiguë.

Bien que les symptômes présentés par le malade soient quelquefois assez dramatiques pour jeter l'alarme, le pronostic n'est guère plus sombre que celui de la leucémie lymphoïde apyrétique commune. Notre malade était vraisemblablement leucémique depuis plusieurs années et les épisodes catalogués paludisme, que l'on relevait dans son passé, constituaient autant de poussées fébriles évolutives. Lorsque nous l'avons examiné, il offrait l'allure d'un malade grièvement infecté. Sa pâleur, son asthénie extrême faisaient entrevoir une évolution maligne de sa maladie. Pourtant ces phénomènes infectieux graves ont cédé rapidement sous l'effet de la thérapeutique et notre malade a quitté l'hôpital dans un état de guérison clinique apparente.

Nous voyons donc que malgré certaines analogies le pronostic de ces épisodes infectieux paroxystiques s'oppose diamétralement à celui que comporte le diagnostic d'une leucémie aiguë. L'évolution de cette maladie est, en effet, considérablement plus rapide. Malgré tous les efforts thérapeutiques, très rapidement l'état typhoïde du malade s'accuse, les hémorragies et les phénomènes de nécrose gangréneuse emportent le malade.

Chapitre V

Pronostic

Il semble donc que le clinicien ne doive pas se laisser influencer, pour son pronostic, par la présence d'accidents infectieux venant entrecouper l'évolution d'une leucémie lymphoïde. *Le caractère malin de la maladie doit être recherché beaucoup moins dans la symptomatologie clinique que dans l'aspect de la formule hématologique.* Par analogie avec les nuances évolutives établies par OLMER pour la leucémie myéloïde, il semble que l'on doive admettre une classification semblable pour donner une idée du pronostic des formes fébriles de la leucémie lymphoïde.

Nous distinguerons donc, tout d'abord, des poussées aiguës fébriles traduisant une étape évolutive de la leucémie lymphoïde.

A côté des poussées aiguës terminales, au cours desquelles de grands accès thermiques aigus s'accompagnant de vomissements, d'hémorragies gingivales, d'un état anémique intense, d'accidents nerveux d'ordre dépressif et d'une apparition dans le sang d'éléments jeunes, annoncent l'imminence de l'issue fatale, il est probable qu'il existe des poussées aiguës passagères, s'accompagnant elles aussi d'un rajeunissement de la formule sanguine et qui sont régressibles par une thérapeutique bien conduite.

Beaucoup plus importantes à connaître pour le clinicien et pour le thérapeute, *sont les poussées fébriles qui ne représentent pas une étape évolutive grave dans la marche de la leucémie.* Au cours de ces poussées fébriles, la température à grands clochers et les phénomènes généraux graves peuvent quelquefois

réaliser le masque d'une grave infection. Mais l'absence, dans les hémogrammes pratiqués en série, de formes traduisant le rajeunissement de la formule sanguine doit suffire à rassurer le clinicien.

Très rapidement, sous l'influence de la thérapeutique arsenicale ou de la radiothérapie, le tableau clinique s'améliore au-delà de toutes les espérances. Le sang peut même perdre son caractère leucémique et, si on ne connaissait pas les antécédents du malade, on pourrait le croire porteur d'une affection splénique ou hépatique, dans les cas très heureux où son hématologie ne reflète même plus des caractères subleucémiques,

Chapitre VI

Interprétation pathogénique
et place nosologique
des formes fébriles

Il convient de préciser la signification de la fièvre apparaissant au cours de l'évolution de la leucémie lymphoïde. On a pu l'attribuer tour à tour à une origine infectieuse ou à un trouble du métabolisme des matières puriques.

Tout d'abord, la fièvre pourrait être en rapport avec la nature infectieuse de la leucémie.

Cette origine infectieuse a été incriminée par divers auteurs.

JOUSSET, en 1905, avait constaté que l'injection du sang de leucémique dans le péritoine du cobaye déterminait des péritonites septiques, avec présence dans le liquide péritonéal de *coccobacilles* qui provoquèrent une fois, chez l'animal, une réaction myéloïde du sang avec splénomégalie. Il semblait résulter de ces faits que la leucémie est un syndrome infectieux. Mais de telles expériences n'ont pas reçu de confirmation et les nombreuses recherches entreprises par la suite sont restées négatives. D'autre part, elles n'ont jamais été réalisées pour la leucémie lymphoïde.

Certains auteurs ont pu penser que la tuberculose ou le paludisme jouait un rôle à l'origine de la leucémie.

NANTA, dans un mémoire classique, relève en 1913, sur 36 Observations, 26 cas où une leucémie myéloïde coexistait avec une *tuberculose*. Cet auteur pense que la tuberculose joue un rôle dans le déterminisme de la leucémie. P.-E. WEIL s'est également posé la question du rôle possible de la tuberculose dans les leucémies. Il remarque, en effet, que la tuberculose est

fréquente chez ces malades et se localise de préférence sur les organes hématopoiétiques. Mais il se demande si cette préférence et cette localisation ne s'expliquent pas en vérité par une moindre résistance du terrain leucémique. Au cours des observations de formes fébriles de leucémie lymphoïde que nous avons pu relever, jamais la preuve de la tuberculose n'avait pu être faite chez le malade.

A côté de la tuberculose, le *paludisme* a pu être incriminé par MENETRIER et AUBERTIN. On trouve, en effet, quelquefois des antécédents palustres chez de tels malades et les caractères de la fièvre qui, rappelons-le, présente souvent le type de grands accès intermittents peuvent faire penser à cette étiologie. Et de fait, c'est un tel diagnostic qui fut d'abord porté chez les malades d'AUDIBERT, RAYBAUD et AMADEO et dans certains cas de leucémie myéloïde publiés dans l'*Algérie Médicale* par M. le Professeur BENHAMOU et Mlle ODRY.

Mais la recherche des hématozoaires, au moment des accès fébriles, s'est toujours montrée négative et le paludisme fait bien souvent défaut dans les antécédents. Le malade que nous avons présenté plus haut avait eu, au cours de son existence, des accès paludéens. Mais, au cours de son épisode fébrile, la preuve du paludisme n'a jamais pu être faite.

On pouvait se demander aussi si la fièvre, au cours de la leucémie lymphoïde, ne relevait pas d'une *infection secondaire*. En l'absence de tout signe clinique, il était naturel de chercher à la mettre en évidence par des hémocultures pratiquées au moment des accès fébriles. Toutes ces tentatives sont restées négatives. Chez notre malade, en choisissant électi-

vement le début de l'accès fébrile pour ensementer le sang, jamais le laboratoire n'a pu découvrir un germe déterminé.

Chez un de ces malades, OLMER a tenté d'isoler, par une médullo-culture, l'agent pathogène, mais sans aucun résultat.

Nous n'insisterons pas sur certains germes considérés par certains auteurs comme responsables de l'état leucémique. L'*Hoemamoeba* de LOWIT, déclaré par son auteur responsable de la leucémie, n'a jamais pu être retrouvé.

Certains cas de spirochètose concomitante d'une leucémie ont pu donner à penser que le spirochète d'INADO et IDO était responsable de la maladie. Mais l'impossibilité de retrouver ce parasite dans d'autres cas cliniques, et l'absence des symptômes habituels de la spirochètose ictéro-hémorragique font nier la participation du spirochète au déclenchement de la leucémie.

D'autre part, si un agent infectieux quelconque devait être tenu pour responsable de la maladie leucémique, il apparaît paradoxal que la contagiosité de la maladie n'ait pu être prouvée, les quelques cas publiés dans la littérature où cette contagiosité a été invoquée paraissant peu vraisemblables.

Expérimentalement, la leucémie des poules a pu être inoculée d'un animal à l'autre. Mais jamais cette maladie, qui paraît être spéciale à l'espèce des gallinacés, n'a pu être transmise aux anthropoïdes. Elle semble être une affection toute différente de la leucémie de l'espèce humaine. D'autre part, jamais le germe, qui semble être un ultra virus, n'a pu être isolé.

La théorie infectieuse a pu paraître insuffisante à certains auteurs qui ont proposé d'expliquer les phénomènes fébriles par un trouble du métabolisme.

Comme le disent VLADOS et SCHUKANOVA, de Moscou, au cours des maladies septiques, la fièvre peut être envisagée comme une des expressions du processus très compliqué des matières dont l'organisme est le siège. Ils pensent qu'il est permis, tenant compte du trouble profond du métabolisme purique chez les leucémiques, de chercher un lien de causalité entre l'état fébrile qui accompagne l'évolution de certaines leucémies et les troubles du métabolisme qui lui sont propres.

La fièvre, en effet, pourrait être liée à une exagération de la destruction globulaire et l'un des malades d'OLMER présenta, en effet, une poussée thermique à 40° aussitôt après une séance de rayons X. Mais ce fait reste isolé et il a été possible de constater, à plusieurs reprises, un abaissement important du nombre des leucocytes immédiatement avant et après la radiothérapie sans qu'un accès fébrile se soit produit.

Bien plus, au cours des épisodes fébriles de leucémie myéloïde publiés par M. le Professeur BENHAMOU, la radiothérapie amena parallèlement un apaisement de la fièvre et une diminution du nombre des globules blancs.

En résumé, bien que l'état fébrile semble être la traduction d'une étiologie infectieuse des leucémies, jusqu'à ce jour le corps du délit n'a jamais pu être retrouvé.

Chapitre VII

Traitement

La thérapeutique des formes fébriles de la leucémie lymphoïde s'inspire de celle qu'on oppose aux formes courantes de cette maladie. *Toutefois, la bénignité relative du pronostic de cette forme spéciale dont le substratum anatomo-pathologique est moins diffus et localisé aux organes hématopoiétiques contre-indique l'opportunité d'un traitement radiothérapique intensif.* En effet, des doses trop considérables de rayons X constitueraient une thérapeutique agressive susceptible de transformer une lymphomatose aleucémique en une leucémie généralisée.

C'est dire que la radiothérapie, qui pourra constituer parfois une véritable médication d'urgence, devra être appliquée avec beaucoup de prudence et maniée par un spécialiste averti, sous contrôle clinique et hématologique.

La splénomégalie dominant largement la scène clinique, c'est sur la rate que devront porter les irradiations, alors que les ganglions beaucoup moins intéressés par le processus ne seront pas irradiés. Des doses de 200 à 300 R seront administrées au malade à intervalles réguliers. Les améliorations seront quelquefois très rapides. C'est tout d'abord l'état général qui s'amendera sous l'effet du traitement. La chute progressive de la température s'accompagnera parallèlement d'une reprise des forces, de l'appétit et du poids et ce résultat s'oppose à la fébricule qu'il est habituel d'observer après chaque séance radiothérapique dans les formes apyrétiques.

Puis surviendra l'amélioration de la formule sanguine du malade. On verra baisser le chiffre des leu-

cocytes qui diminuera parfois de moitié après deux ou trois séances, puis baissera plus lentement. L'amélioration de la formule leucocytaire sera plus lente que l'amélioration numérique et il faudra souvent attendre que le chiffre des globules blancs soit revenu aux environs de la normale pour commencer à constater des modifications notables du taux des polynucléaires. Enfin, une augmentation légère du nombre des hématies plus tardive encore se dessine au bout de cinq à six séances. Puis s'observe la diminution du volume de la rate dont on pourra saisir la régression sur des tracés dermatographiques effectués après chaque séance.

Au bout de quelques séances, la phase d'amélioration nette est obtenue. Elle est tellement remarquable que les malades se croient guéris. L'état général est, en effet, excellent. Le sujet reprend son travail et peut supporter certaines fatigues. La rate peut être devenue inaccessible à la palpation. Quant au sang, il n'est jamais absolument normal. La formule leucocytaire est presque toujours perturbée, même quand le chiffre des globules blancs n'offre plus aucune augmentation. Il persiste presque toujours une inversion de la formule leucocytaire avec baisse du taux des polynucléaires entre 20 et 40 %, le chiffre étant d'autant plus élevé que le nombre des leucocytes est plus bas. De plus, on peut trouver une légère éosinophilie qui n'existait pas avant le traitement. La présence d'une lymphocytose qualitative résiduelle suffit pour affirmer que la maladie n'est jamais guérie, mais seulement tenue en échec par la radiothérapie.

En effet, au bout d'un temps variable, cinq à dix mois, plus tard si une séance de consolidation a été pratiquée de temps en temps, la rechute survient.

Les modifications sanguines sont les premières en date, d'où la nécessité de faire systématiquement des numérations leucocytaires chez ces sujets.

Puis la rate augmente de volume et le malade redevient fébrile, pâle, affaibli et anémique. La reprise du traitement amène encore une amélioration moins rapide et moins nette que la première.

Puis un moment vient où la radiorésistance s'installe et où la médication devient impuissante. Ou bien le malade se cachectise malgré l'action favorable des rayons X sur la température, sur la rate et sur le sang, ou bien il présente une poussée aiguë terminale, ou il est emporté par une maladie intercurrente.

En général, la mort survient au bout de deux à quatre ans et les cas de longues survies sont exceptionnels.

En raison des dangers inhérents à la thérapeutique radiothérapique, susceptible de réactiver un processus leucémique encore localisé et de déclencher une grande leucémie lymphoïde, il apparaît que d'autres médications antileucémiques puissent trouver ici leur indication. Le benzol, le thorium X, le radium ont été utilisés par certains auteurs.

Seul l'*arsenic* nous retiendra quelques instants. Il associe son effet leucolysant à haute dose à son action tonique générale et stimulante de la nutrition. Notre malade a été traité avec succès par les granules de Dioscorides administrés à doses progressives. Le dosage du nombre de granules s'appuiera sur les résultats thérapeutiques observés. D'autre part, ce procédé possède l'avantage incontestable d'être à la portée de tous les praticiens courants.

Comment choisir la médication qui s'adapte aux diverses poussées fébriles que nous avons considérées dans notre exposé ?

Les poussées évolutives terminales qui équivalent à un virage de la maladie vers la leucémie aiguë devront être traitées à la manière d'une leucémie aiguë. C'est dire que les transfusions sanguines à répétitions trouveront leur indication et que la radiothérapie devra être rigoureusement proscrite, car elle aboutirait à compléter l'image clinique et hématologique de la leucémie aiguë.

A l'opposé, les formes fébriles ne représentant pas des poussées évolutives graves devront être traitées comme la forme chronique banale de la leucémie lymphoïde. C'est dire que la radiothérapie ou l'arsenic devront entrer en action suivant les tendances du médecin traitant.

Chapitre VIII

Conclusions

- I. — Les formes fébriles de la leucémie lymphoïde ne sont pas fréquentes. Nous en rapportons une observation caractéristique, en même temps que nous rappelons les cas français et étrangers de la littérature.
 - II. — Les formes fébriles ne doivent pas être confondues avec les poussées terminales de leucémie myéloïde et lymphoïde qui se traduisent par l'apparition de formes jeunes lymphoblastiques ou indifférenciées.
 - III. — Les formes fébriles sont surtout l'apanage des leucémies lymphoïdes avec splénomégalie.
 - IV. — Elles traduisent des poussées évolutives qui peuvent être suivies de rémissions de longue durée.
 - V. — Elles peuvent même prendre, après la poussée évolutive, la forme de leucémie aleucémique et montrent alors l'intérêt de plus en plus grand de la ponction sternale dans les leucémies.
-

Bibliographie

ASNA (J.). — Sur la transformation de la leucémie myéloïde chronique en leucémie aiguë. Contribution clinique et pathologique. — *Plus Ultra*, mai 1919, n° 11.

AUBERTIN et GALLIARD. — Transformation d'une leucémie myéloïde chronique en une leucémie aiguë à myéloblastes. — *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 21 novembre 1913.

AUBIBERT (Victor), RAYBAUD (A), AMADEO. — Leucémie myéloïde à évolution aiguë. — *Comité médical des Bouches-du-Rhône*, 23 mai 1930.

BENHAMOU et Mlle ODRY. — Formes fébriles de la leucémie myéloïde. — *Algérie Médicale*, 1933, t. 37, n° 61.

CASTEX (M.-R.). — Leucémie myéloïde aiguë et leucémie myéloïde chronique. — *La Prensa Médica Argentina*, 1929, n° 13, p. 605-620.

LE CHUTON, BOND (F. Ch.) et DE LA BERNADIE. — Sur un cas de leucémie aiguë à myélocytes avec angine gangréneuse. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 21 juin 1928, n° 21, p. 1044-1047.

CLUZET, LEDOUX et BESANÇON. — Leucémie aiguë paraissant guérie à la suite d'inhalations et d'émanation de thorium, associées à la radiothérapie splénique. — *Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, 15 décembre 1925.

CORDIER et GONNET. — *Revue de Lyon médical de 1936*.

DUHOT et HALLEZ (L.). — Leucémie myéloïde. — *Soc. Méd. du Nord*, 1914.

DU BOIS (H.), SICKOUNOUFF (F.). — Notes sur les mitoses dans le sang leucémique. — *Soc. d'hématologie*, 5 avril 1936.

GOTTFRIED KOLLER. — Recherches sur la pathologie des leucémies d'après de longues études cliniques et expérimentales. Les relations des leucémies et des maladies voisines avec les processus infectieux. — *J. M.* n° 28, 7 juillet 1923.

- JOUSSET. — Etude sur 7 cas de leucémie myéloïde. — Soc. Méd. des Hôp., 9 juin 1905.
- KOROVITZKY. — Un cas de leucémie myéloïde aiguë. — Vrathebnore, n° 2, 1928.
- MERKLEN, WOLF et MELNOTTE. — Leucémie subaiguë à forme anémique. — Soc. d'hématologie, 3 nov. 1932.
- PAGNIEZ (Ph.). — L'évolution du problème de la leucémie d'après quelques travaux récents. — Presse médicale, 1^{er} juillet 1936, p. 1072-1074.
- SABRAZES. — Leucémie myéloïde à marche rapide. — Gazette hebdomadaire des Soc. méd. de Bordeaux, 4 septembre 1904.
- SUTTON et BOSWORTH. — Journal medical association de 1935, « Lymphatic leukemia resembling Rheumatic fever ».
- TROISIER et BARIETY. — Infections associées au bacille paratyphique et aux bacilles eberthoïdes au cours d'une leucémie myéloïde. — Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 14 mars 1934, n° 15, p. 610-614.
- TAPIE. — Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 8 décembre 1923: La leucémie lymphoïde chronique à type splénique et à début pleurétique.
- VLADOS et SCHUKANOVA. — Sur la genèse de l'état fébrile chez les malades atteints de leucémie. — Sang., 1935, p. 961.
- WEIL (P.-E.) et COSTE. — Leucémie et tuberculose. — Soc. Méd. des Hôpitaux, 1^{er} juillet 1921.
-

Vu :

Le Président de Thèse,

BENHAMOU.

Vu :

Le Doyen,

LEBLANC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Alger, le 20 mars 1939.

P. le Recteur et p. o. :

Le Vice-Président du Conseil

de l'Université,

LEBLANC.

